

**Encephalitis post vaccinationem
und Lebensalter**

Peter Thormählen



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER PROSEKTUR DER DEUTSCHEN FORSCHUNGSANSTALT FÜR PSYCHIATRIE
(MAX-PLANCK-INSTITUT)

Vorstand: Professor Dr. H. SCHLEUSSING

ENCEPHALITIS POST VACCINATIONEM UND LEBENSALTER

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Peter Thormählen
aus Elmshorn

München 1957

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. H. SCHLEUSSING
Korreferent:	Professor Dr. W. BÜNGELER
Dekan:	Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Dezember 1957

XII.

Encephalomyelitis post vaccinationem und Lebensalter*

Von

Peter Thormählen

Aus der Prosektur der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie
(Max-Planck-Institut)

Vorstand: Prof. Dr. H. SCHLEUSSING

(Eingegangen am 10. Mai 1958)

Die kausale Genese der in den zwanziger Jahren dieses Jahrhunderts zuerst gehäuft beobachteten Encephalomyelitis post vaccinationem ist zwar bis heute noch nicht mit Sicherheit bekannt, doch sind Krankheitsverlauf und pathologisch-anatomischer Befund so charakteristisch, daß eine Abgrenzung gegenüber anderen Gehirnentzündungen, wie z. B. der Encephalitis epidemica, der Encephalitis japonica und der HEINE-MEDINschen Erkrankung, ohne weiteres möglich ist. Zusammen mit den Encephalitiden nach Masern, Windpocken, Pocken, Röteln, Grippe usw. führen wir die Impfencephalitis in der Gruppe der sogenannten parainfektösen Encephalomyelitiden. Dabei soll die Bezeichnung „parainfektös“ zum Ausdruck bringen, daß die Encephalomyelitis bei noch bestehender Infektion oder in unmittelbarem Anschluß an eine überstandene Infektion auftritt. Daß dabei die Pockenschutzimpfung, die ja als aktiver Immunisierungsvorgang biologisch einer Infektion gleichzusetzen ist, auch hierher gehört, ist selbstverständlich.

* Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft und zu einem großen Teil in der Bayerischen Landesimpfanstalt München (Prof. Dr. HERRLICH) ausgeführt. Beiden bin ich zu großem Dank verpflichtet.

Wie bei allen parainfektösen Encephalomyelitiden liegt zwischen der Grundkrankheit bzw. der Impfung und den ersten klinischen Erscheinungen seitens des erkrankten Nervensystems ein nahezu normiertes zeitliches Intervall. Es beträgt bei der Impfencephalitis 5–19 Tage und zeigt ein Maximum zwischen dem 9. und dem 13. Tag. Hinsichtlich Schwere und Symptomengestaltung ist der Krankheitsverlauf der Impfencephalitis recht wechselvoll, doch ist es möglich, verschiedene klinische Formen zu unterscheiden. In etwa einem Drittel der Beobachtungen erkranken die Impflinge aus voller Gesundheit, ohne daß vorher die geringsten Anzeichen einer Erkrankung bestanden. Ein weiteres Drittel erkrankt mit Fieber, Mattigkeit und Kopfschmerzen, die während 1–2 Tagen andauern, bis sich daran die eigentlichen zerebralen Krankheitserscheinungen anschließen. Ein letztes Drittel erkrankt mit Fieber, allgemeiner Mattigkeit, und Kopfschmerzen, zeigt nach etwa 4–6 Tagen Krankheitsdauer eine vorübergehende Besserung und anschließend zerebrale Krankheits-symptome.

Das in der Regel plötzlich und mit großer Heftigkeit – fast nach Art einer Schockreaktion – auftretende klinische Bild ist vielfach gekennzeichnet durch generalisierte oder Halbseiten-Krämpfe, die mit Bewußtlosigkeit einhergehen und oft von Paresen gefolgt werden.

Dabei spielen bei kleinen Kindern die Krämpfe eine größere Rolle als in den späteren Lebensjahren. Außer eigentlichen klonischen Krämpfen können sich auch ausgesprochen tonische Krampfstände zeigen, die oft an Tetanus erinnern. Das Auftreten eines Trismus gilt im allgemeinen als prognostisch ungünstiges Zeichen. Im Verlauf der Erkrankung werden auch die verschiedensten Herdsymptome beobachtet: Hemiplegien, Aphasien, Hemianopsien, *Déviation conjuguée* der Augen. Das Auftreten von choreatisch-athetotischen Bewegungsstörungen, von myoklonischen Zuckungen und Ataxien weist auf eine Mitbeteiligung des extrapyramidal-motorischen Systems hin. Nicht selten werden encephalomyelitische Erscheinungen mit Paraplegien in der Form schlaffer und später spastischer Lähmungen mit Sphinkterstörungen beschrieben. Die Affektion des Rückenmarks kündigt sich nicht selten durch Schmerzen in den Beinen sowie Harn- und Stuhlverhaltung an. Neuritische Erscheinungen in Form von Schmerzen und Sensibilitätsstörungen kommen gelegentlich zur Beobachtung.

Weit seltener ist die bulbäre Form der Impfencephalitis, bei der Schluckbeschwerden, Sprechschwierigkeiten und schließlich Atemstörungen auftreten. Dabei können Fieber und Allgemeinsymptome nur gering entwickelt sein.

Schließlich wird eine meningeale Form der Encephalomyelitis postvaccinalis beschrieben, bei der Kopfschmerzen, Erbrechen und Nackensteifigkeit im Vordergrund stehen. Hier erfolgt der Tod entweder ohne daß sich Lokalerscheinungen einstellen, oder es treten späterhin Symptome auf, die auf eine Hirnbeteiligung hinweisen.

Der makroskopische pathologisch-anatomische Befund am Gehirn und Rückenmark sowie an den weichen Häuten ist wenig charakteristisch. Die Dura zeigt allenfalls eine mehr oder weniger ausgeprägte Spannung. Fast immer ist eine Abplattung der Windungen und eine bald stärkere, bald geringere Verquellung der Basalzisternen zu erkennen. Das Gehirn ist meist hyperämisch, und die Schnittflächen lassen wechselnd viele nicht abwischbare Blutpunkte bei starker Füllung der Markvenen erkennen. Die Konsistenz des Gehirns ist meist herabgesetzt, oft sogar weich, und das nicht nur bei Säuglingen. Bisweilen lassen sich schon mit bloßem Auge oder mit der Lupe saumartige Flecken oder Streifen im Bereich des Hemisphärenmarks des Großhirns, der Umgebung der Ventrikel und an der Oberfläche des Gehirns und Rückenmarks nachweisen. Gelegentlich finden sich solche Säume auch im Kleinhirnmark, seltener auch an anderen Stellen. Das Ventrikelsystem, das Adergeflecht und die Gefäßplatte sind in der Regel makroskopisch unverändert.

Der charakteristische mikroskopische Befund bei der Encephalomyelitis post vaccinationem besteht in perivenös, subependymal und subpial lokalisierten, saumförmig angeordneten Mikrogliazellwucherungen, verbunden mit ebenfalls perivenös gelegenen Nervenfaserverfall, der anfangs die Markscheiden, dann auch die Achsenzylinder ergreift. Das mesodermale Gefäß-Bindegewebssystem ist an der entzündlichen Reaktion weniger stark beteiligt. Die Nervenzellen sind im allgemeinen nur in geringem Maße einbezogen, insbesondere sind auch jene Ganglienzellen so gut wie unverändert, die innerhalb der gewucherten Mikrogliaherde liegen. Wenn sich auch die Veränderungen in erster Linie an der weißen Substanz des Zentralorgans nachweisen lassen konnten, ist das Grau doch nicht ganz davon verschont. Das wäre zu berücksichtigen, wenn man, wie viele Autoren es tun, von einer Leukencephalitis spricht.

Wir mußten einleitend auf den Krankheitsverlauf und den pathologisch-anatomischen Befund bei der Encephalomyelitis post vaccinationem etwas ausführlicher eingehen, weil wir nur so atypische Beobachtungen von postvaccinalen Gehirnschädigungen verstehen können, die sich einzig und allein durch das Fehlen der charakteristischen Hirngewebsveränderungen von der typischen Impfencephalitis unterscheiden: In angemessenem Intervall nach einer Kuhpockenschutzimpfung entwickelt sich ein schweres zerebrales Krankheitsbild, das in mehr oder weniger kurzer Zeit zum Tode führt. Weder während des Lebens noch bei der Obduktion findet sich eine andere hinreichende Krankheits- oder Todesursache. Als anatomisches Substrat der Erkrankung werden regelmäßig die später noch zu schildernden Gehirnveränderungen nachge-

wiesen, die als Folge schwerer Blut-Hirnschrankenstörung anzusehen sind. Dahingegen fehlen perivenöse Mikrogliawucherungen und Markscheidenveränderungen, die Charakteristika der typischen Impencephalitis.

Die Annahme lag nahe, daß es sich bei beiden Formen postvaccinaler Hirnschädigung um ein nicht nur kausalgenetisch, sondern auch formalgenetisch einheitliches Krankheitsgeschehen handelt. Die offene Frage war nur die, welcher Art die formalgenetischen Zusammenhänge sind, insbesondere, ob es sich bei beiden Arten der nachzuweisenden mikroskopischen Veränderungen um die verschiedenen Stadien des encephalitischen Prozesses handelt und, wenn ja, ob außer den zeitlich bedingten Verschiedenheiten auch solche prinzipieller Natur zwischen den beiden postvaccinalen Gehirngewebsschäden bestehen.

EIGENE BEFUNDE

Für die Beantwortung dieser Fragen konnten wir uns auf 31 eigene Beobachtungen stützen. Darüber hinaus haben wir versucht, unsere eigenen Beobachtungen durch die einschlägigen Mitteilungen im Schrifttum zu ergänzen. Hier handelte es sich um 13 Fälle.

Die von uns beobachteten Gehirnschädigungen nach Vaccination mit atypischem histologischem Befund verteilen sich zu gleichen Teilen auf beide Geschlechter. Das Alter liegt zwischen $4\frac{1}{2}$ und 18 Monaten. Die Inkubationszeit, das heißt die Zeit zwischen der Impfung und dem Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen, betrug 3–16 Tage mit einem Maximum um den 9. Tag. Die Krankheitsdauer, die Zeit vom Beginn der zerebralen Symptome bis zum Tode, war in 16 Beobachtungen einige Stunden bis zu 1 Tag, in den anderen Beobachtungen bis zu 5 Tagen.

Die klinischen Symptome bestanden meist in hohem Fieber, klonischen Krämpfen, Somnolenz bis zur Bewußtlosigkeit mit häufiger prätetaler Atmungs- und Kreislaufkomplikation, manchmal verbunden mit katarrhalischen Affektionen der oberen Luftwege und gelegentlich diagnostizierter Bronchopneumonie. Die Impfreaktion an der Haut war nie über eine normalerweise vorhandene örtliche Reaktion in Form einer leichten Schwellung an der Impfstelle hinausgegangen, die aber meist zu Beginn der zerebralen Symptome schon abgeklungen war. Soweit in einzelnen Fällen eine Lumbalpunktion vorgenommen wurde, fand sich im Liquor ein erhöhter Druck, eine leichte Erhöhung des Zuckergehalts, normale bis leicht erhöhte Zellzahlen. Das Krankheitsbild entspricht in seiner Symptomatik also durchaus den in diesem Alter zu erwartenden Befunden bei der echten Encephalomyelitis post vaccinationem.

Da die pathologisch-anatomischen und insbesondere mikroskopischen Befunde in allen unseren Beobachtungen, abgesehen von geringen Abweichungen ohne Belang, die gleichen waren, sollen nur 2 Obduktionsprotokolle ausführlicher wiedergegeben werden, und zwar einmal ein solches bei einer Krankheitsdauer von etwa 12 Stunden und zum anderen ein solches bei einer Krankheitsdauer von 4 Tagen.

1. J., Elisabeth (S. 41/56), geb. am 2. 1. 1955.

Am 13. 4. 1956 Vaccination im öffentlichen Impftermin mit zahlreichen anderen Kindern. Am 20. 4. 1956 nachmittags klonische Krämpfe, Bewußtlosigkeit, Kreislauf- und Atemstörungen sowie Temperaturen bis 40,5°. Am 21. 4. 1956 5,30 Uhr Tod.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Schwere Blut-Hirnschrankenstörung mit Austritten von Blutplasma und roten Blutkörperchen in der grauen und weißen Substanz. Kleine subdurale Blutung im Bereich des linken Scheitel- und Stirnhirns. Parenchymlutungen des rechten Lungenoberlappens und der dorsalen Abschnitte der übrigen Lunge. Multiple kleine Lebernekrosen, kleine hämorrhagische Herde der Milz, subkapsuläre kleine Blutungen der Thymusdrüse. Geringe trübe Schwellung und Hyperämie der Nieren, Ödem der Herzmuskulatur.

Gehirn: Makroskopisch abgeplattete Windungen, Hirndruckzeichen im Bereich der Kleinhirntonsillen und der Unci. Hyperämie der weichen Hirnhäute und der Hirnsubstanz mit starker Füllung der Venen.

Mikroskopisch: An den weichen Hirnhäuten starke Blutfüllungen der Venen. An größeren Abschnitten der Konvexität mangelhafte Entfaltung der extraventrikulären Liquorräume. In diesen Räumen weder Zellansammlungen noch Exsudat.

Das Mark der Großhirnhemisphären aufgelockert, teilweise spongiös, vor allem an der Grenze zur Rinde. Die Gefäße des Marks, vor allem die Venen, stark blutgefüllt, Gewebsauflockerung in ihrer Umgebung, Erweiterung der Gefäßwandräume. Im Bereich der Rinde ebenfalls erweiterte Blutgefäße, vor allem Kapillaren und Venen, in der Umgebung eine Auflockerung oder auch Homogenisierung des Gewebes ohne zellige Bestandteile. In Rinde und Mark außerdem kleinste Blutaustritte.

Im Bereich des Graus vom Stamm ebenfalls erweiterte Venen, Auflockerung des perivasalen Gewebes und Auflockerung der Gefäßwandschichten. Vereinzelt auch hier Blutaustritte. Die gleichen Befunde an der Brücke, in der Olivengegend und im Kleinhirn. Im Kleinhirn teilweise spongiöse Auflockerung des Markes in diffuser Ausdehnung. Im übrigen das Gewebe nur in unmittelbarer Umgebung der Venen aufgelockert. Am Rückenmark zarte weiche Häute. In den Liquorräumen weder Zellen noch geronnene Massen. An den Venen der Vasa corona erweiterte perivasale Räume, keine nennenswerte Gewebsauflockerung in Gefäßnähe. Im Bereich des Graus des Rückenmarks einzelne kleine Blutaustritte.

2. E., Henriette (A. 64/55), Alter 13 Mon.

Am 3. 6. 1955 Vaccination im öffentlichen Impftermin. Am 16. 6. 1955 Fieber, rechtsseitige Krämpfe, Bewußtlosigkeit. Am 20. 6. 1955 Tod.

Gehirnbefund: Makroskopisch alle Zeichen erhöhten Hirndrucks.

Mikroskopisch: Weiche Hirnhäute teilweise aufgequollen mit geronnenen Massen in den Liquorräumen, ganz vereinzelt Lymphocyten. Am Hirngewebe in Grau und Weiß ausgeprägte ödematöse Durchtränkung. Teilweise fast Lückenbildung.

Dabei die perivaskulären Räume durchweg erweitert und die Umgebung der Gefäße spongiös aufgelockert. Die Markgefäße besonders stark blutgefüllt. Im Mark die Markfasern durch das Ödem auseinandergedrängt. Meist handelt es sich dabei um optisch leere Räume, in denen die Ödemflüssigkeit nicht darzustellen ist. Stellenweise nimmt sie aber doch eine graue bis graugelbe Farbe im VAN-GIESON-Schnitt und eine bläuliche Farbe bei der Färbung mit Kresylechtviolett an. Keine Zellinfiltrate, desgleichen keine Ganglienzellveränderungen und Resorptionserscheinungen an den Gefäßwänden. Keine perivenöse Gliaansammlungen. Die gelegentlich in ventrikelnahen Abschnitten der Marklager sich findenden Zellanhäufungen müssen als Keimzentren gedeutet werden. Im Kleinhirn stellenweise Hyperämie der Körnerschicht. Im Mark des Kleinhirns die gleiche Ödemauflockerung wie im Mark des Großhirns.

Im Rückenmark an der grauen und weißen Substanz ödematöse Durchtränkung. Austritte von Blutplasma in die perivaskulären Räume und perivaskuläre Gewebsauflockerungen ebenfalls zu erkennen. Auch im Grau Erweiterung der perivaskulären Räume. In der Umgebung der Ganglienzellen kleinere und größere optisch leere Räume, wobei die Ganglienzellen aber normal dargestellt sind.

Anschließend an die ausführliche Wiedergabe dieser beiden Obduktionsprotokolle sollen noch einmal die pathologisch-anatomischen bzw. pathohistologischen Veränderungen unserer Beobachtungen zusammengestellt werden:

Makroskopisch erscheinen die weichen Hirnhäute meist sehr saftreich, teils zeigen sie eine leichte Trübung über der Konvexität. Graue und weiße Substanz sind gut gegeneinander abgegrenzt. Markvenen und Gefäße der Stammganglien sind stark hyperämisch. Die Hirnwindungen sind abgeflacht. Hirndruckzeichen lassen sich vor allem an den Kleinhirntoncillen und an den Unci erkennen. Eine Erweiterung der inneren Hirnhöhlen fehlt. Das Hirngewicht ist als Ausdruck des starken Ödems bis zu 75% gegenüber der Norm vermehrt.

Im Rückenmark ist die Schnittfläche deutlich gezeichnet, weiße Substanz und graue Substanz sind blutreich, desgleichen zeigen die Venen der weichen Rückenmarkshäute eine nicht immer gleichstarke Blutüberfüllung.

Im mikroskopischen Bild imponieren am meisten die teils hochgradige wolkige Auflockerung der Hirnsubstanz in Grau und Weiß um die mittleren und kleineren Venen herum, die Auflockerung und Durchtränkung der Venenwände und die Extravasation ungeformter Bestandteile des Blutes. In nur geringer Anzahl wurden zellige Infiltrate der Gefäßwände, meist aus einigen wenigen Lymphozyten, sowie Austritte von Erythrocyten beobachtet.

Die Markscheiden zeigten sich in allen Fällen intakt. An den Ganglienzellen wurden mit einer einzigen Ausnahme normale Strukturen und eine unveränderte Nissl-Substanz gefunden. In einem Falle wurden bei

5 Tagen Krankheitsdauer frische regressive Ganglienzellveränderungen im Thalamus mit beginnender Progressivität der Glia beobachtet. Die Pyramidenzellen des Rückenmarks waren durchweg gut dargestellt, in 3 Fällen wurden schmale, optisch leere Aufhellungszonen um sie herum gefunden, dies bei einer Krankheitsdauer von 4–5 Tagen. Dabei war an den Zellen selbst kein auffallender Befund zu erheben.

Veränderungen an der Glia wurden in 3 Fällen als subependymale geringgradige Gliansammlungen, einmal als kleine Gliaknötchen, in einem Fall als Schwellung der Oligodendroglia mit regressiven Kernveränderungen beobachtet. Auf die Möglichkeit, daß es sich um Keimzentren handelt, muß hingewiesen werden. Es muß aber auch ausdrücklich hervorgehoben werden, daß die typische Lokalisation der Gliansammlungen, nämlich perivaskulär, in jedem Falle vermißt wurde.

Es handelt sich also insgesamt um Veränderungen, die als Störung der Blut-Hirnschranke gedeutet werden müssen, welche die für die Encephalomyelitis postvaccinalis charakteristischen Erscheinungen im histologischen Bild, nämlich perivaskuläre Gliawucherung und die Demyelinisation, vermissen lassen.

Der Vollständigkeit halber möchten wir noch kurz die wesentlichen Befunde an den übrigen Körperorganen erwähnen: Tracheobronchitis und Bronchiolitis, Blutfülle der Lungen mit Blutungen ins Lungengewebe, geringes Lungenödem, Blähung, aber auch Atelektasen der Lungen. Hyperämie und ödematöse Durchtränkung des Lebergewebes mit trüber Schwellung der Leberzellen. Hyperämie, Auflockerung des perivasalen Gewebes sowie ödematöse Durchtränkung des Herzmuskels. Kleine Blutaustritte des Epikards. Ödem und trübe Schwellung der Nieren, Ödem der Dickdarmschleimhaut, Hyperämie des Nebennierenmarks mit vereinzelten Blutaustritten.

Diese Veränderungen wurden in den untersuchten Fällen in verschieden starkem Ausmaß gefunden. Sie sind ebenso wie der Befund am Zentralorgan Ausdruck einer Schädigung der Blut-Parenchymschranke bzw. einer Veränderung der Kapillardurchlässigkeit und somit als Teil des krankhaften Gesamtgeschehens anzusehen.

Der Tod ist auf die durch das Hirnödem verursachte Volumenvergrößerung des Gehirns und den dadurch bedingten vermehrten Hirndruck zurückzuführen.

ERÖRTERUNG UND DEUTUNG DER BEFUNDE

Zur Beantwortung der Frage nach den formalgenetischen Beziehungen zwischen den „typischen“ und den „atypischen“ Befunden bei

postvaccinaler Gehirnschädigung möchten wir auf die verschiedenen Versuche hinweisen, den zeitlichen Ablauf des krankhaften Geschehens bei der Encephalomyelitis post vaccinationem aus dem jeweilig bei der Obduktion erhobenen Befund zu erfassen und diesen in Form einer Stadieneinteilung zu gliedern (DÖRING 1941; LHERMITTE 1950; SCHLEUSSING 1953; WEISSE, KRÜCKE und SIEGERT 1953). Unter solchen Gesichtspunkten sollen unsere Beobachtungen überprüft werden, um so eine Klärung der formalgenetischen Zusammenhänge zu erreichen.

Unsere Betrachtungen legen wir folgende Stadieneinteilung von LHERMITTE (1950) zugrunde:

1. Initialstadium mit Hyperämie des Gehirns und der Meningen und Ödem der Gefäßscheiden.
2. Entwicklung des entzündlichen Syndroms mit beginnender mikrogliärer Reaktion.
3. Stadium der Demyelinisation mit starker perivaskulärer Mikrogliawucherung.
4. Spätstadium (Parenchymnekrosen).

Nach diesem Schema würden unsere Beobachtungen auf Grund der oben beschriebenen Veränderungen in das Initialstadium mit eventuellem Übergang zum 2. Stadium einzugliedern sein, denn eine auffällige Infiltration wurde nicht beobachtet, es fehlten sowohl mesodermale als auch glöse Zellwucherungen. Die Krankheitsdauer blieb dabei zwischen einigen Stunden und 5 Tagen, während LHERMITTE (1950) angibt, daß das Initialstadium nur dann zu beobachten wäre, wenn der Tod in den ersten 24 Stunden erfolgt. Dies trifft bei 50% unserer Fälle zu, bei den anderen hätten wir demnach schon Veränderungen späterer Stadien in Form perivaskulärer Mikrogliaäume und Demyelinisationen erwarten müssen, die aber fehlten.

Da auch WEISSE, KRÜCKE und SIEGERT (1953) bei ihren Beobachtungen feststellten, daß die Art der histologischen Veränderungen am Zentralnervensystem nicht allein von der Krankheitsdauer abhängen könne, untersuchten sie als weiteren Faktor die Abhängigkeit der histologischen Veränderungen von dem zeitlichen Intervall zwischen Impfung und Tod. Dabei glaubten sie feststellen zu können, daß das Stadium der histopathologischen Veränderungen weniger von der Krankheitsdauer als von dem Zeitraum nach der Impfung abhängt, und gaben dazu folgende Einteilung:

1. Frühstadium mit initialen Kreislaufstörungen und Entwicklung des herdförmigen entzündlichen Syndroms (etwa bis zum 14. Tag nach der Impfung).

2. Stadium der Entmarkung und Gliaaumbildung.

3. Endstadium mit Narbenbildung.

Nach dieser Aufstellung dürfte man vor etwa dem 14. Tag nach der Impfung nicht mit den typischen Impfencephalitisveränderungen (2. Stadium) rechnen. Dies mag bei Betrachtung der Beobachtungen dieser Autoren glaubhaft erscheinen. Auffallend aber ist dabei, daß die Kinder bis zu etwa 2 Jahren, und zwar meist bei nur kurzer Krankheitsdauer, histologisch Frühstadien zeigten, während ältere das 2. Stadium und damit das typische Bild der Encephalitis post vaccinationem erkennen ließen.

Ehe wir auf diese Feststellung näher eingehen, möchten wir auf eine Reihe von Mitteilungen im Schrifttum hinweisen. Diese beziehen sich auf Beobachtungen von RIJSEL (1930), KAISER und ZAPPERT (1938), VIETS und WARREN (1934) sowie KLING, WASSEN und FAAHRAEUS (1932). Diese Autoren konnten schon vom 10. Tag nach der Impfung an neben Gefäßwandinfiltrationen auch Demyelinisationen und perivaskuläre Mikrogliawucherungen beobachten. Dies widerlegt eindeutig die Annahme, daß das histologische Frühstadium der Impfencephalitis etwa bis zum 14. Tag nach der Impfung dauert. Selbst wenn man dieses Intervall als eine Größe mit großer Schwankungsbreite ansehen will, genügt es doch, um oben erwähnte Hypothese von WEISSE, KRÜCKE und SIEGERT (1943) zu entkräften. Von unseren Beobachtungen sind 5 später als 14 Tage nach der Impfung gestorben. Sie ließen trotz längerer Krankheitsdauer die charakteristischen Veränderungen des 2. Stadiums oder wenigstens eine Entwicklung in diesem Sinne vermissen.

Nur vom mikroskopischen Gehirnbefund aus betrachtet und unter Vernachlässigung des Zeitfaktors müßten alle unsere Beobachtungen als Frühstadien einer Impfencephalitis angesehen werden. Die bei ihnen nachgewiesenen Störungen der Blut-Hirnschranke stehen am Anfang jeder Impfencephalitis, doch werden sie sehr bald von den Veränderungen der späteren Stadien, insbesondere von Mikrogliawucherungen und Markscheidenzerfall, überdeckt. Als Beispiel eines solchen Initialstadiums der Impfencephalitis kann der von de LANGE (1948) beschriebene Fall gelten: Ein 5½ jähriges Kind erkrankt am 6. Tag nach der Impfung unter Fieber und Konvulsionen und stirbt nach einigen Stunden. Histologisch zeigten sich dabei außer einer Hyperämie des Gehirns nur Veränderungen am Gefäßbindegewebsapparat in Form von leichter Wandinfiltration. Auch typische Impfencephaliden lassen bald mehr, bald weniger reichlich zusätzlich auch noch Frühveränderungen im Sinne einer Störung der Blut-Hirnschranke erkennen. Wir fassen dies als ein Zeichen dafür auf,

daß sich der krankhafte Prozeß bei der Encephalitis post vaccinationem nicht in allen Hirnabschnitten bzw. an allen Gefäßverläufen gleichzeitig und gleichsinnig abspielt.

Da Erfahrungen an einem genügend großen Beobachtungsgut eindeutig ergeben haben, daß zur völligen Ausbildung des typischen Impfencephalitisbildes eine nur begrenzte Zeit nötig ist, die man nach LHERMITTE (1950) mit etwa 1 Tag als Minimum ansehen kann, ist es kaum berechtigt, unsere gehäuft festgestellten Beobachtungen mit längerem Krankheitsverlauf als Frühstadien abzutun. Wir müssen vielmehr annehmen, daß unter bestimmten Bedingungen der entzündliche Prozeß über eben diese Frühstadien überhaupt nicht hinauskommt und daß insbesondere Mikrogliawucherungen und Markscheidenzerfall ausbleiben. Ehe wir den Ursachen für dieses Verhalten nachgehen, soll kurz auf das einschlägige Schrifttum eingegangen werden.

Wenn wir alle in der Literatur beschriebenen Fälle von Encephalomyelitis post vaccinationem – es sind über 100 Beobachtungen mit Obduktionsbefunden – nach der Art der histopathologischen Veränderungen näher untersuchen, so lassen sich 2 Gruppen unterscheiden. Die eine zeigt das charakteristische histologische Bild der Impfencephalitis, und bei der zweiten finden sich demgegenüber Abweichungen. Es fällt dabei auf, daß das Lebensalter der ersten Gruppe über 2 Jahre liegt, während in der zweiten Gruppe das Alter mit einer einzigen Ausnahme – dem oben bereits erwähnten Fall von DE LANGE (1948) – unter der 2-Jahres-Grenze liegt. Ein weiterer auffallender Befund ist der, daß in einem großen Prozentsatz die Krankheitsdauer im Gegensatz zur ersten Gruppe sehr kurz war. Im gleichen Sinne hat schon PETTE (1936) betont: „Bei den letal endenden Fällen ist die Krankheit im allgemeinen um so länger, je älter der Patient war.“

Die uns hier allein interessierende zweite Gruppe umfaßt 13 Fälle, von denen 8 durch WEISSE, KRÜCKE und SIEGERT (1953) und je 1 von ESSER (1930), BALÓ und LÖRINCZ (1931), DÖRING (1941), ROHMER, SACREZ und ROHMER (1947) und von KOPONEN und HJELT (1954) publiziert wurden.

Das Alter dieser Beobachtungen beträgt 9–21 Monate, die Krankheitsdauer in 4 Fällen nur Stunden, in den übrigen Fällen 1–7 Tage. Die dabei erhobenen histopathologischen Befunde lassen sich wegen ihrer Gleichartigkeit wieder zusammengefaßt schildern:

Leichte, meist herdförmige Infiltrate der Leptomeningen vorwiegend aus Lymphocyten, Hyperämie von Mark und Rinde, Veränderungen am Gefäßapparat, die als Proliferation der Gefäßwandzellen, als mukoide Verquellung, als leichte, meist lymphocytäre Infiltration und als Erweite-

nung des VIRCHOW-ROBINSchen Raums beschrieben werden. Ferner werden die Plasmadiapedese und leichte perivaskuläre Lymphocyteninfiltrate erwähnt. Dazu kommen in 3 Fällen subependymal bzw. subpial leichte Gliavermehrungen, einmal eine diffuse Gliavermehrung aus vorwiegend Makroglia und vereinzelt Mikroglia (ESSER 1930). Veränderungen an den Markscheiden werden in 3 Fällen als ballonförmige Auftreibungen bzw. allgemeine Auflockerung beschrieben. In 5 Fällen werden degenerative Ganglienzellveränderungen verschiedenen Grades erwähnt.

Diese Gruppe zeigt also als Abweichung gegenüber dem typischen Bild der Encephalomyelitis postvaccinalis das Fehlen von perivaskulären Mikrogliawucherungen und von Entmarkungen.

Bedeutungsvoll sind in erster Linie jene Beobachtungen mit einer Krankheitsdauer von mehr als 1 Tag. Sie stammen von P. ROHMER, R. SACREZ und J. A. ROHMER (1947), WEISSE, KRÜCKE und SIEGERT (1953), ESSER (1930) sowie BALÓ und LÖRINCZ (1931). Bei ihnen wären der Krankheitsdauer nach bereits charakteristische histopathologische Befunde zu erwarten gewesen. Die bei ihnen an der Glia beschriebenen Veränderungen, subependymal und subpial, findet man zwar auch bei der typischen Impencephalitis, denn das zentralnervöse Ufergebiet (SPIELMEYER 1931) stellt den zweiten Prädispositionsort der histologischen Veränderungen der Encephalitis postvaccinalis dar. Es handelt sich aber in diesen Fällen um leichte Ependymdefekte mit leichter Gliawucherung, bei der es sich entsprechend der reparativen Funktion doch um vorwiegend makrogliale Zellelemente gehandelt haben dürfte. Etwas anders liegen die Verhältnisse bei dem von ESSER (1930) mitgeteilten Fall, der auf Grund seines langen Krankheitsverlaufs von 7 Tagen Besonderheiten aufweist: Hier ist die Gesamtglia, vorwiegend die Makroglia, ziemlich erheblich vermehrt, und zwar diffus, während knötchenförmige Gliawucherungen und perivaskuläre Säume nicht festzustellen waren. Dies läßt sich vielleicht durch die bei diesem Fall ganz im Vordergrund stehenden degenerativen Veränderungen an den Ganglienzellen mit anschließendem Abräum- und Reparationsvorgang erklären.

Die von den einzelnen Autoren beschriebenen Veränderungen an den Markscheiden sind nicht sehr hochgradig und höchstens als beginnende Entmarkung anzusehen. Davon macht nur die Beobachtung von KOPONEN und HJELT (1954) eine Ausnahme, wo von einer Demyelinisation die Rede ist.

Die Ganglienzellen, die nach PETTE (1936) und LHERMITTE (1950) im allgemeinen weitgehend vom Prozeß verschont bleiben, zeigen in einigen Fällen Veränderungen regressiver Art, die wohl als Folge einer durch die

ödematöse Durchtränkung des Parenchyms bedingten Störung im Stoffaustausch anzusehen sind.

Überblicken wir noch einmal die verschiedenen Befunde, so stehen die Veränderungen am Blutgefäßsystem mit Plasmadiapedese ins Parenchym im Vordergrund. Die gliale Reaktion ist wenig typisch und läßt in jedem Fall perivaskuläre Anordnung vermissen. Der Markscheidenabbau, der in typischen Fällen schon nach einem Krankheitstag beobachtet werden kann, scheint, wenn er überhaupt vorhanden ist, stark verzögert abzulaufen. Auch ESSER (1930) betont, daß es bei dem von ihm beobachteten Fall nie zu völliger Entmarkung gekommen sei.

Somit stimmen diese im Schrifttum mitgeteilten Befunde grundsätzlich mit unseren Erhebungen überein. Den von uns nicht beobachteten geringen Markscheiden- und Ganglienzellveränderungen möchten wir keine große Bedeutung beimessen. Dabei ist hervorzuheben, daß diese vom typischen Impfencephalitisbefund abweichenden Veränderungen sämtlich, sowohl in unseren eigenen Beobachtungen als auch in denen der Literatur, an Kindern erhoben wurden, die bei einem Alter von weniger als 2 Jahren nach der Pockenschutzimpfung zu Tode kamen.

Da somit eine Altersabhängigkeit der Art der Gehirnveränderungen gesichert erscheint, muß die Frage noch beantwortet werden, von welchem Lebensalter an man die typischen Veränderungen zu erwarten hat. Wir haben daraufhin die etwas mehr als 100 publizierten Impfencephalitisfälle mit pathologisch-anatomischem Befund durchgesehen und dabei Fälle gefunden, die bei einem Alter von 23 Monaten bis zu 2 Jahren unter einer Krankheitsdauer von 2–5 Tagen Markscheidenzerfall und perivaskuläre Mikrogliawucherungen aufwiesen. Es handelt sich dabei um die von WEISSE, KRÜCKE und SIEGERT (1953), BALÓ und LÖRINCZ (1931) sowie VOLLAND (1948) publizierten Fälle. Ein von SCHÜRMANN (1928) mitgeteilter Impfencephalitisfall mit perivaskulär gelegenen protoplasmatischen Gliazellwucherungen bei einem 11 Monate alten Kind ist deshalb nicht verwertbar, da nur geringe Mengen Untersuchungsgut zur Verfügung standen und die mikroskopische Beschreibung sehr unvollkommen ist.

Da somit der älteste Fall mit „atypischem“ histologischem Gehirnbefund 21 Monate alt ist (ESSER 1930), der jüngste mit „typischen“ Veränderungen aber 23 Monate (WEISSE, KRÜCKE und SIEGERT 1953), sind wir wohl berechtigt anzunehmen, daß die postvaccinale Gehirnschädigung bis etwa zum Ende des 2. Lebensjahres in Form einer starken Blut-Hirnschrankenstörung abläuft und erst von da an in Form der charakteristischen perivenösen Herdencephalitis mit Mikrogliawuche-

rungen und Entmarkungen. Beiden Prozessen ist dabei das Gebundensein an Gefäßverläufe vornehmlich venöser Art gemeinsam.

In diesem Sinne spricht auch die Mitteilung von DE VRIES (1955), daß die mikrogliale Encephalitis postvaccinalis bei Patienten unter 2 Jahren noch nicht beobachtet wurde: „Die meisten dieser kleinen Kinder starben zwischen dem 6. und 11. Tag nach der Impfung an Krämpfen. Das Gehirn kann nur sehr geringe Toxinveränderungen, manchmal auch Hämorrhagien und diffuse Oligodendrogliareaktion vorweisen, aber keine fokale mikrogliale Proliferation.“

Die Frage nach den Gründen dieser altersbedingten Verschiedenheiten im histologischen Bild der postvaccinalen Gehirnschädigung, die in erster Linie auf dem Fehlen perivaskulärer Mikrogliawucherungen und Entmarkungen während der ersten beiden Lebensjahre beruhen, muß so lange unbeantwortet bleiben, als die Ursachen eben dieser Gliawucherungen und Markscheidenveränderungen sowie deren kausale Verknüpfung unbekannt sind. Schon die Beantwortung der Frage, ob die Mikrogliawucherung oder die Demyelinisation das Primäre ist, stößt auf Schwierigkeiten. Nach HORTEGA besteht die Funktion der Mikroglia darin, „alle Abnutzungs- und Zerfallsprodukte aus dem Zentralorgan zu entfernen und so die anatomische und chemische Integrität des nervösen Gewebes möglichst aufrechtzuerhalten“ (BIELSCHOWSKY 1936). Diese Funktion findet ihren Ausdruck in der Umwandlung des ruhenden Zellkörpers in die speicherungsfähige Stäbchenzelle und schließlich in die Fettkörnchenzelle. Danach müßten wir eine Schädigung des Parenchyms und der Markscheiden als der Mikrogliawucherung vorangestellt ansehen. Dann wäre es verständlich, wenn bei einem Fehlen der Demyelinisation eine Reaktion der Mikroglia ausbliebe.

Die andere, unter anderem von DE LANGE (1948) ausgesprochene Meinung geht dahin, daß die Mikrogliawucherung der Entmarkung vorangeht. Sie stützt sich dabei auf eigene Beobachtungen und auf den zweiten von DÖRING (1941) mitgeteilten Fall, der schon eine wenn auch noch geringe mikrogliale Reaktion perivaskulär zeigte, aber noch keine Entmarkung. Ähnlich äußert sich auch PETTE (1936), der „in der meist zu beobachtenden, über das Maß des zur Reparation Erforderlichen hinausgehenden Mikrogliawucherung eine primäre Gliabeteiligung im Sinne SCHAFFERS sieht“. Nach unserer Meinung dient die Mikroglia nicht nur zur Entfernung aller Abnutzungs- und Zerfallsprodukte des eigenen Körpers, sondern auch solcher von körperfremden Stoffen, z. B. pathogenen Keimen und ihren Toxinen, und körperfremd gewordener Stoffe, z. B. ungeformter und geformter Extravasate. Es ist nicht zu entscheiden, ob in

unseren Beobachtungen die Mikrogliawucherung ausgeblieben ist, weil kein adäquater Reiz vorhanden war oder weil der Mikroglia – möglicherweise lebensaltersbedingt – die Wucherungsfähigkeit fehlte.

Auch über die Gründe fehlender Entmarkung kann es nur Vermutungen geben. Es ist bekannt, daß einige Nervenbahnen, wie z. B. die Pyramidenbahnen und einige intrazerebrale Assoziationsfasern, erst nach der Geburt im Laufe der ersten Lebensjahre bzw. noch später myelinisiert werden. Der Beginn der Myelinisation setzt aber grundsätzlich schon im 4. Fötalmonat ein (FLECHSIG 1876), so daß doch immerhin der größte Teil der Fasern zur Zeit der Geburt, wenigstens aber in den darauf folgenden Monaten, markhaltig sein dürfte. Möglicherweise ist diese Myelinisierung aber noch ungenügend, worin FANCONI (1956) einen der Gründe für das gehäufte Auftreten von Krampfsymptomen bei Säuglingen und Kleinkindern sieht, so daß dies mit ausschlaggebend für die geringgradigen Markscheidenbefunde sein könnte. Vielleicht ist auch die markreifende Tendenz des Organismus stärker als die markabbauende Wirkung des Vaccineerregers bzw. dessen Toxins, so daß hochgradige Schädigungen gar nicht gesetzt werden können.

Einen Hinweis, der im großen und ganzen unseren Beobachtungen entspricht, gibt FANCONI (1956): „Je jünger das Kind ist, desto eher erkrankt es klinisch unter den Zeichen des Encephalomeningismus, der sich pathologisch-anatomisch durch ein Ödem des Gehirns ohne entzündliche Veränderungen auszeichnet, während die älteren Kinder die neuroallergische Spätreaktion bevorzugen, die pathologisch-anatomisch Ausdruck findet in perivenösen Veränderungen.“ Eine Ursache für diese altersbedingten Verschiedenheiten kann allerdings auch FANCONI nicht geben.

Aber auch ohne Kenntnis der Ursachen für die altersbedingten Unterschiede der postvaccinal auftretenden Gehirnveränderungen haben die Ergebnisse unserer Untersuchung sowohl praktische als auch theoretische Bedeutung. Praktisch bedeutungsvoll erscheint uns allein schon die Tatsache, daß es eine von der Vaccination abhängige Schädigung des Zentralnervensystems gibt, die nicht das typische Bild der Impfencephalitis bietet, das nicht nur die pathologisch-anatomische Diagnostik, sondern in besonderem Maße auch die Begutachtung maßgebend beeinflussen wird. Praktisch bedeutungsvoll und für die Prognose wichtig ist weiter die Tatsache, daß es außer der mit Markscheiden- und Fibrillenzerfall einhergehenden typischen Impfencephalitis auch eine Form postvaccinaler Gehirnschädigung gibt, bei der der Gewebszerfall ausbleibt und somit die Aussicht auf eine „Restitutio ad integrum“ im Überlebensfall so gut wie sicher ist. Da diese quoad sanationem günstigere Form der postvaccinalen

Hirnschädigung auf die ersten beiden Lebensjahre beschränkt ist, ergeben sich daraus wichtige Hinweise für die Wahl des Impfalters.

Das theoretische Interesse, das unsere Untersuchungsergebnisse beanspruchen können, konzentriert sich in erster Linie auf die Ursachen der altersbedingten Unterschiede bei den postvaccinalen Gehirnschädigungen. Erhoffen wir uns doch aus deren Studium wichtige Einblicke in die bisher noch ungeklärte kausale Genese der Impfencephalitis, für die auch heute noch 3 Hypothesen zur Diskussion stehen: 1. Das Vaccinevirus selbst ist der Erreger der Encephalitis postvaccinalis. 2. Durch die Impfung und die dadurch bedingte Resistenzminderung wird ein bis dahin saprophytisch im Organismus lebender oder sekundär eindringender Encephalitiserreger aktiviert (Aktivierungstheorie). 3. Die Antigen-Antikörper-Reaktionstheorie.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird über 31 Beobachtungen postvaccinaler Gehirnschädigung berichtet, bei denen sich mikroskopisch nicht das typische Bild der Impfencephalitis, sondern eine schwere Blut-Hirnschrankenstörung fand.

2. Bei diesen Beobachtungen handelte es sich ausschließlich um Kinder vor Vollendung des 2. Lebensjahres.

3. Unter den im Weltschrifttum publizierten Beobachtungen postvaccinaler Gehirnschädigung wurden 13 Fälle gefunden, die ebenfalls den typischen Befund einer Impfencephalitis vermissen ließen und das Bild der Blut-Hirnschrankenstörung zeigten. Auch hierbei handelte es sich um Kinder unter 2 Jahren.

4. Nach Vollendung des 2. Lebensjahres wird als mikroskopisches Substrat postvaccinaler Gehirnschädigung eine Blut-Hirnschrankenstörung allenfalls am Anfang beobachtet. Später wird diese aber rasch, meist schon vor Ablauf der ersten 24 Stunden, durch Mikrogliawucherungen und Markscheidenzerfall überdeckt.

LITERATUR

- BALÓ, J. und LÖRINCZ, F., Jb. Kinderhk. **131**, 106 (1931).
BIELSCHOWSKY, M., Allgemeine Histopathologie des Zentralnervensystems. Hdb. Neurologie **1**. Springer, Berlin 1936.
DÖRING, G., Dtsch. Zschr. Nervenhk. **153**, 73 (1941).
ESSER, A., Virch. Arch. **278**, 200 (1930).
FANCONI, G., Lehrbuch der Pädiatrie von FANCONI und WALLGREN. Benno Schwabe, Basel u. Stuttgart 1956.
FLECHSIG, P., Die Leitungsbahnen in Gehirn und Rückenmark des Menschen. Leipzig 1876.

- KLING, C., WASSEN, E. und FAABRAEUS, J., Compt. rend. Soc. Biol. Paris **1932**, 1337.
KOPONEN, M. und HJELT, L., Ann. paediatr. fenn. **1**, 57 (1954).
DE LANGE, C., Acta paediatr. (Stockh.) **35**, 281 (1948).
LHERMITTE, F., Les Leucoencéphalites. Edit. Méd. Paris 1950.
PETTE, H., Postvaccinale Encephalitis. Hdb. Neurologie **13**, 2. Berlin, Springer 1936.
v. RIJSSEL, E. C., Ned. tschr. geneesk. **1930**, **1**, 1847.
ROHMER, P., SACREZ, R. und ROHMER, J. A., Bull. Acad. méd. Paris **131**, 60 (1947).
SCHLEUSSING, H., Über Frühstadien postvaccinaler Encephalomyelitis. Fortschr. Med. **71**, 327 (1953).
SCHÜRMAN, P., Beitr. path. Anat. **79**, 409 (1928).
SPIELMEYER, W., Zschr. Hyg. **113**, 170 (1931).
VIETS, H. R. und WARREN, SH., N. England J. Med. **204**, 475 (1931).
VOLLAND, W., Virch. Arch. **315**, 173 (1948).
DE VRIES, E., Sitzg.-Bericht II. Intern. Neuropathologen-Kongreß 1955.
WEISSE, K., KRÜCKE, W. und SIEGERT, H., Zschr. Kinderhk. **73**, 23 (1953).

L E B E N S L A U F

Ich, Wulf, P e t e r , Rheder, Martin T h o r m ä h l e n wurde am 11.5.1933 als drittes Kind des prakt. Arztes Dr. med. Paul Thormählen und seiner Ehefrau Magda, geb. Rheder, in Elmshorn (Schleswig - Holstein) geboren.

Von 1939 bis 1942 besuchte ich die Knabenvolksschule in Elmshorn, anschließend bis 1952 die Oberschule für Jungen (Bismarckschule) in Elmshorn.

Nach bestandenem Abitur begann ich im SS 1952 das Studium der Medizin an der Universität in Heidelberg, an der ich nach dem SS 1954 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im WS 1954/55 studierte ich an der Universität in Hamburg und seit dem SS 1955 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

